

УДК 616.127-002+615.275

DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.4.718>

Імуносупресивна терапія у хворих на міокардит: обґрунтування для використання в клінічній практиці

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, С.В. Чернюк, Р.М. Кириченко,
Є.Ю. Тітов, Й.Й. Гіреш

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

Мета роботи – оцінити ефективність і безпечність застосування імуносупресивної терапії глюкокортикоїдами у хворих на міокардит.

Матеріали і методи. Обстежено 145 хворих на міокардит, які залежно від наявності збереженої (> 40 %) або зниженої (\leq 40 %) фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) були розділені на групи: 1-шу групу становили 90 хворих на міокардит зі зниженою ФВ ЛШ, які характеризувалися тяжким перебігом захворювання; 2-гу групу становили 55 хворих на міокардит зі збереженою ФВ ЛШ. Залежно від прийому імуносупресивної терапії хворі 1-ї та 2-ї груп були розділені на підгрупи 1А (n=50) та 2А (n=30), у яких глюкокортикоїди (ГК) не застосовували, та 1Б (n=40) і 2Б (n=25), котрі пройшли 6-місячний курс лікування ГК. Хворі підгруп 1Б та 2Б протягом 3 міс отримували метилпреднізолон у дозі 0,25 мг/кг на добу або преднізолон у зіставній дозі, далі поступово знижували дозу на 1 мг у тиждень до повної відміни препарату через 6 міс від початку лікування. Аналіз результатів обстежень проводили в 1-й місяць від виникнення міокардиту до призначення ГК, через 6 та через 24 міс спостереження. Усім хворим проводили комплексне клінічне обстеження, холтеровське моніторування ЕКГ, ехокардіографію, магнітно-резонансну томографію (МРТ) серця та дослідження імунного статусу. Через 24 міс спостереження оцінювали частоту серцево-судинних подій та побічних явищ терапії ГК.

Результати та обговорення. У хворих підгрупи 1Б через 6 міс поліпшувалася скоротлива здатність ЛШ (збільшувалися ФВ на 19,1 % та поздовжня глобальна систолічна деформація – на 27,2 %) і зменшувався його кінцеводіастолічний об'єм (на 20,1 %) на тлі зменшення кількості сегментів ЛШ, в яких визначалися запальні зміни, та зменшувався вміст прозапальних цитокінів і кардіоспецифічних автоантитіл порівняно з хворими підгрупи 1А. У хворих підгрупи 2Б застосування ГК не асоціювалося з поліпшенням показників скоротливої здатності й об'ємів ЛШ, зменшенням частоти порушень ритму і провідності та кількості сегментів ЛШ, уражених запальними і фібротичними змінами через 6 міс спостереження порівняно з хворими підгрупи 2А, однак супроводжувалося виникненням типових для ГК побічних явищ (ожиріння – в 12,0 %, артеріальної гіпертензії – у 8,0 %, цукрового діабету – у 8,0 %, ерозивного ураження шлунка та шлунково-кишкових кровотеч – у 16,0 %, функціонального гіперкортицизму – у 36,0 % випадків) протягом 24 міс від початку їх застосування. За даними багатофакторного регресійного аналізу, предикторами ефективності імуносупресивної терапії щодо наявності ФВ ЛШ > 40 % через 6 міс лікування у хворих з тяжким перебігом гострого міокардиту можуть бути: величини поздовжньої і циркулярної глобальної систолічної деформації ЛШ \geq 8,0 % і \geq 7,5 % відповідно, відсутність відстроченого контрастування при проведенні МРТ серця, рівень експресії toll-like рецепторів 2-го типу \geq 8 середньої інтенсивності флуоресценції та toll-like рецепторів 4-го типу \geq 15 середньої інтенсивності флуоресценції.

Висновки. Використання імуносупресивної терапії ГК може бути доцільним у хворих з тяжким перебігом гострого міокардиту зі зниженою ФВ ЛШ для зменшення об'єму порожнини ЛШ і поліпшення його скоротливої функції вже через 6 міс спостереження. У хворих зі збереженою ФВ ЛШ призначення ГК у рутинній клінічній практиці не доцільне, оскільки їх застосування не асоціюється з поліпшенням структурно-функціонального стану серця та зменшенням частоти порушень ритму і провідності, і при цьому призводить до виникнення типових побічних ефектів.

Ключові слова: міокардит, глюкокортикоїди, ехокардіографія, магнітно-резонансна томографія, імунний статус.

Вибір адекватної тактики лікування міокардиту нині особливо актуальний, причому найбільш дискусійними серед сучасних дослідників і лікарів-практиків є питання щодо патогенетичного лікування хворих з міокардитом, зокрема обґрунтованості застосування імуносупресивної терапії [4, 5, 13]. З одного боку, використання глюкокортикоїдів (ГК) приводить до зменшення виявів запалення в серцевому м'язі й зниження активності імунопатологічних реакцій. З другого боку, тривале лікування ГК супроводжується затримкою рідини в організмі й посиленням виявів серцевої недостатності (СН), активацією процесів фіброзоутворення в міокарді з порушенням релаксації серцевого м'яза і подальшим ремоделюванням серця [8, 11, 14, 16].

Ще десятиліття тому було прийнято вважати, що призначення ГК при міокардиті не можна рекомендувати в рутинній клінічній практиці з огляду на недостатню ефективність та досить широкий спектр побічних ефектів [8, 16]. Вважалося, що застосування ГК у високих дозах може бути доцільним лише в разі наявності аутоімунного або алергійного міокардиту, гігантоклітинного міокардиту, при тяжких ураженнях провідної системи серця, в разі доведеної ефективності при попередньому використанні в конкретного хворого та у випадках супутнього запального ураження перикарда [4, 5, 17]. Однак останніми роками провідні вчені-кардіологи переглянули погляди на це питання, і сьогодні з'являється все більше інформації щодо ефективності використання ГК у рутинній клінічній практиці, що виявляється зменшенням інтенсивності запального процесу в міокарді та відновленням скоротливої здатності серцевого м'яза в пацієнтів з тяжким перебігом гострого міокардиту [6, 7, 12, 13, 16]. Нещодавній метааналіз найбільш авторитетних медичних баз Medline, Embase, Cochrane та Chinese Biomedical Literature Database виявив 9 статей, де було висвітлено результати застосування імуносупресивної терапії у 342 хворих з міокардитом, яка приводила до кращого відновлення фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) та кінцеводіастолічного розміру ЛШ, однак цей ефект не був достатньо стійким і не мав статистично значущого впливу на частоту трансплантації серця і показник виживання у цих хворих [10].

На сьогодні більшість провідних дослідників вважають, що імуносупресивна терапія у хворих з міокардитом може застосовуватися для відновлення ФВ ЛШ та зменшення його порожнини, особливо в разі недостатньої ефективності стандартної терапії СН, однак необхідним є проведення подальших досліджень у цьому напрямку [4, 5, 8].

Мета роботи – оцінити ефективність і безпечність застосування імуносупресивної терапії глюкокортикоїдами у хворих з міокардитом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 145 хворих на міокардит: 80 чоловіків та 65 жінок (середній вік $(37,0 \pm 2,4)$ року). Діагноз міокардиту встановлювали на основі положень Робочої групи із захворювань міокарда та перикарда Європейського товариства кардіологів (2013) та Стандартів з діагностики й лікування серцево-судинних захворювань Всеукраїнської асоціації кардіологів України (ВАКУ) [3, 4]. У всіх хворих діагноз міокардиту був підтвердженим за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця з відстроченим контрастуванням. Диференційну діагностику з гострим коронарним синдромом проводили за допомогою коронарної трикулографії або комп'ютерної томографії коронарних судин. Досліджувані хворі перебували на стаціонарному лікуванні у відділі некоронарних хвороб серця та ревматології або проходили контрольні обстеження в Експертному лікувально-діагностичному центрі міокардитів та кардіоміопатій ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. До початку проведення досліджень пацієнти надали інформовану згоду на обробку персональних даних.

Усім хворим проводили комплексний клінічний огляд зі збором скарг та анамнезу, фізикальним обстеженням, ЕКГ та оцінкою виникнення або прогресування супутньої патології.

Усі пацієнти за наявності показань отримували оптимальну медикаментозну терапію згідно зі Стандартами з діагностики й лікування серцево-судинних захворювань ВАКУ, що передбачала лікування СН, антиаритмічні засоби, антикоагулянти та метаболічну терапію [3]. ГК за відсутності протипоказань призначали хворим із тяжким перебігом захворювання згідно зі Стандартами з діагностики і лікування серцево-судинних захворювань ВАКУ [3].

Холтеровське моніторування ЕКГ (ХМЕКГ) проводили на апараті Philips Digitrack TM-plus 3100A, оцінювали відсоткову кількість шлуночкових і надшлуночкових екстрасистол (ШЕ і НШЕ) відносно кількості нормальних шлуночкових комплексів, наявність епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії (НШТ), фібриляції передсердь (ФП) та атріовентрикулярної (АВ) блокади, а також показники варіабельності серцевого ритму (BCP): середньоквадратичне відхилення інтервалів між шлуночковими комплексами (SDNN) і відношення потужності спектра низь-

кочастотних коливань (LF) до потужності спектра високочастотних коливань (HF) інтервалу між шлуночковими комплексами (LF/HF). Критерієм НШТ вважали наявність тахікардії з трьома або більше шлуночковими комплексами тривалістю до 30 с згідно зі Стандартами з діагностики та лікування серцево-судинних захворювань ВАКУ [3].

Для дослідження структурно-функціонального стану серця всім пацієнтам проводили трансторакальну двомірну ехокардіографію на ультразвуковому діагностичному апараті Aplio Artida SSH – 880 CV, Toshiba Medical System Corporation (Японія). У режимі 2D у період систоли та діастолі обчислювали кінцеводіастолічний (КДО) і кінцевосистолічний (КСО) об'єм ЛШ, які співвідносили до площі поверхні тіла й отримували індексовані показники – ІКДО та ІКСО ЛШ. ФВ ЛШ оцінювали біплановим методом дисків за Сімпсоном [9]. За допомогою спекл-трекінг ехокардіографії усім пацієнтам вимірювали величини повздовжньої (ПГСД), циркулярної (ЦГСД) і радіальної (РГСД) глобальної систолічної деформації, за описаною нами в попередніх дослідженнях стандартною методикою за R. Lang [1, 2, 9]. Результати спекл-трекінг ехокардіографії представляли у вигляді абсолютних показників глобальної деформації та її швидкості.

МРТ серця проводили з використанням апарата Toshiba Vantage Titan HSR 1,5 Тл (Японія). Оцінювали зображення серця за короткою і довгою віссю в трьох режимах: до введення контрастного препарату (режим T2 Black blood FSat) для виявлення ділянки набряку в міокарді, протягом 3–5 хв після введення (раннє контрастування) та режимі відстроченого контрастування через 10–15 хв після введення томовісту. Кількісний аналіз ділянок накопичення контрасту в ранню та відстрочену фазу проводили згідно зі стандартизованою для методик візуалізації 17-сегментарною будовою міокарда ЛШ.

Імунологічні дослідження виконували в периферичній крові, взятій натще з визначенням:

- інтенсивності проліферативної відповіді лімфоцитів на специфічний антиген міокарда за допомогою реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛм);

- рівнів прозапальних цитокінів – інтерлейкіну-1 β та фактора некрозу пухлини α (ФНП- α) з використанням тест-системи ТОВ «Вектор-Бест Україна» в сироватці крові методом імуноферментного аналізу;

- середнього титру антитіл до міокарда (АТм) за допомогою реакції зв'язування комплементу;

вмісту кардіоспецифічних антитіл до L-міозину та β_1 -адренорецептора за допомогою тест-системи ЕЛІ-Вісцеротест;

- експресії toll-like рецепторів 2-го та 4-го типів на поверхні моноцитів методом проточної цитофлуориметрії на основі дослідження середньої інтенсивності флуоресценції (СІФ).

Відповідно до наявності збереженої (> 40 %) або зниженої (\leq 40 %) ФВ ЛШ хворі були розділені на групи: 1-шу групу становили 90 хворих на міокардит зі зниженою ФВ ЛШ (52 чоловіки та 38 жінок, середній вік (37,1 \pm 2,7) року), які характеризувалися тяжким перебігом захворювання; 2-гу групу становили 55 хворих на міокардит зі збереженою ФВ ЛШ (28 чоловіків та 27 жінок, середній вік (36,9 \pm 2,9) року). Залежно від прийому імуносупресивної терапії хворі 1-ї та 2-ї груп були розділені на підгрупи 1А (n=50) та 2А (n=30), у яких ГК не застосовували з причини наявності протипоказань, та 1Б (n=40) і 2Б (n=25), які пройшли 6-місячний курс лікування ГК. Хворим підгрупи 2Б курс лікування ГК було призначено попередньо. Хворі підгруп 1Б та 2Б протягом 3 міс отримували метилпреднізолон у дозі 0,25 мг/кг на добу або преднізолон у зіставній дозі, далі проводили поступове зниження дози на 1 мг у тиждень до повної відміни препарату через 6 міс від початку лікування. Аналіз результатів обстежень проводили в 1-й місяць від початку виникнення ознак міокардиту до призначення ГК, через 6 та через 24 міс спостереження.

З огляду на 24-місячний термін спостереження, було оцінено частоту розвитку серцево-судинних подій (так званих MACE – major adverse cardiac events). Згідно з класичним визначенням, MACE – це комплекс із 3 складових: серцево-судинна смертність, розвиток нефатальних інфарктів міокарда та інсультів [10, 17].

Для статистичного опрацювання даних було створено комп'ютерну базу даних за допомогою програмного забезпечення Excel XP (Microsoft Office, США), статистичної програми Statistica v. 6.0 (Statsoft, США) та програми SPSS 24.0. Вираховували середню величину (M), похибку середньої величини (m), критерій статистичної значущості (t) і величину статистичної значущості (p). Для оцінки статистичної значущості відмінностей у різних клінічних групах використовували тест Стьюдента. При $p < 0,05$ відмінності вважали статистично значущими. Граничні значення показників, що слугували предикторами наявності тих чи інших клінічних характеристик, і довірчі інтервали визначали на основі критерію Стьюдента за допомогою бінарної логістичної регресії та багатфакторного регресійного аналізу.

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих, залучених у дослідження

Показник	Підгрупа 1А (n=50)	Підгрупа 1Б (n=40)	Підгрупа 2А (n=30)	Підгрупа 2Б (n=25)
Час від початку клінічних симптомів, днів	19,7±1,3	20,6±1,6	21,2±1,5	20,3±1,4
ФК СН	2,71±0,32	2,62±0,26	1,21±0,09	1,12±0,11
Зв'язок з інфекцією	31 (62,0 %)	25 (62,5 %)	16 (53,3 %)	14 (56,0 %)
Субфебрилітет	14 (28,0 %)	12 (30,0 %)	8 (26,6 %)	6 (24,0 %)
Наявність змін на ЕКГ, що виникли знову	42 (84,0 %)	33 (82,5 %)	22 (73,3 %)	17 (68,0 %)

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді $M \pm m$.

Таблиця 2

Порівняльна характеристика даних ехокардіографії в підгрупах хворих з міокардитом зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

Показник	Підгрупа 1А		Підгрупа 1Б	
	1 міс	6 міс	1 міс	6 міс
ІКДО ЛШ, мл/м ²	109,3±6,8	98,7±5,6	105,8±6,7	84,5±5,2**
ІКСО ЛШ, мл/м ²	70,8±5,3	59,0±4,8	68,5±7,2	48,3±4,4**
ФВ ЛШ, %	35,2±2,3	40,1±2,5	34,9±2,4	43,1±2,7*
ПГСД, %	8,3±0,8	10,5±0,8*	9,4±1,1	12,9±1,1***
ЦГСД, %	7,2±0,6	7,9±0,6	8,6±0,7	10,4±0,8
РГСД, %	15,8±2,2	16,8±1,6	16,9±2,8	16,7±1,5

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в перший місяць від початку захворювання: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в підгрупі 1А: ° $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За вихідними клінічними характеристиками підгрупи хворих були зіставними (табл. 1).

Підгрупи 1А та 1Б були зіставними за вихідними даними, а також за ехокардіографічними показниками, що характеризують скоротливу здатність та об'єм ЛШ, про що свідчила відсутність статистично значущих відмінностей величини ФВ ЛШ і показників глобальної систолічної деформації, а також ІКДО та ІКСО ЛШ (табл. 2, 3). Через 6 міс у підгрупі 1А зафіксовано статистично значуще більшу величину показника ПГСД (у середньому на 21,0 %, $p < 0,05$), при цьому інші ехокардіографічні показники статистично значуще не змінилися. У хворих підгрупи 1Б через 6 міс було виявлено більші середні величини не тільки ПГСД (на 27,2 %, $p < 0,01$), а й ФВ ЛШ (на 19,1 %, $p < 0,05$), а також меншу величину ІКДО ЛШ (на 20,1 %, $p < 0,01$) порівняно з такими на початку захворювання. Крім цього, встановлено, що величина ПГСД через 6 міс

спостереження в підгрупі 1Б була статистично значуще вищою порівняно з підгрупою 1А ((10,5±0,8) та (12,9±1,1) % відповідно; $p < 0,05$).

У хворих підгруп 2А та 2Б через 6 міс спостереження не виявлено статистично значущих відмінностей ехокардіографічних показників як у кожній окремо підгрупі в динаміці, так і при порівнянні цих підгруп між собою.

Наступним кроком стало проведення порівняльного аналізу результатів добового моніторингу ЕКГ. Як у підгрупі 1А, так і у 1Б, через 6 міс спостереження відзначено меншу відсоткову кількість ШЕ та НШЕ і меншу частоту виявлення епізодів НШТ та ФП, однак статистично значущих відмінностей між підгрупами не виявлено (табл. 4, 5). Показник SDNN та співвідношення LF/HF статистично значуще збільшилися через 6 міс як у підгрупі 1А, так і в 1Б. У хворих зі збереженою ФВ ЛШ, так само як і в 1-й групі, через 6 міс спостереження при ХМЕКГ реєструвалася менша кількість порушень ритму, однак статистич-

Таблиця 3

Порівняльна характеристика даних ехокардіографії в підгрупах хворих з міокардитом зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка

Показник	Підгрупа 2А		Підгрупа 2Б	
	1 міс	6 міс	1 міс	6 міс
ІҚДО ЛШ, мл/м ²	74,5±5,8	69,4±5,2	72,8±5,3	68,4±5,2
ІКСО ЛШ, мл/м ²	35,5±2,8	32,4±2,7	34,8±2,8	31,4±2,9
ФВ ЛШ, %	54,7±3,3	56,8±3,1	52,2±3,8	53,6±3,2
ПГСД, %	14,5±1,0	15,1±1,2	14,2±1,2	15,2±1,2
ЦГСД, %	12,9±0,7	13,2±1,1	13,8±1,2	14,2±1,2
РГСД, %	25,8±2,2	26,8±2,8	27,9±2,4	29,0±2,7

Таблиця 4

Порівняльна характеристика результатів ХМ ЕКГ у хворих з міокардитом зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

Показник	Підгрупа 1А		Підгрупа 1Б	
	1 міс	6 міс	1 міс	6 міс
НШЕ, %	4,47±0,28	2,30±0,21**	4,65±0,65	2,04±0,42**
ШЕ, %	5,88±0,21	3,14±0,25**	6,87±0,69	3,38±0,15**
НШТ	36,0 %	18,0 %	37,5 %	17,5 %
ФП	12,0 %	6,0 %	15,0 %	7,5 %
АВ-блокада	12,0 %	12,0 %	12,5 %	10,0 %
SDNN, мс	68,9±4,9	80,5±5,8*	67,6±5,7	80,7±7,5*
LF/HF	1,29±0,08	1,55±0,09*	1,24±0,09	1,52±0,10*

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді $M \pm m$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в перший місяць від початку захворювання: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

но значущої різниці показників ХМЕКГ між підгрупами також не виявлено.

Слід наголосити, що згідно з результатами МРТ серця в 1-й місяць від початку захворювання хворі підгруп 1А та 1Б були зіставними за середньою кількістю сегментів ЛШ, уражених запальними і фібротичними змінами. У хворих підгрупи 1А встановлено, що наявність раннього контрастування на Т1-зважених зображеннях та/або посилення інтенсивності Т2-сигналу, які свідчать про наявність активного запального процесу в міокарді, відзначено в середньому в (6,61±0,41) сегмента ЛШ (рис. 1), а через 6 міс цей показник статистично значуще зменшився до (4,22±0,30) сегмента ($p < 0,001$). Фібротичні зміни, про наявність яких свідчила присутність відстроченого контрастування на Т1-зважених зображеннях, в 1-й місяць від початку захворювання в підгрупі 1А виявлялися у

(2,72±0,21) сегмента, а через 6 міс спостереження об'єм фібротичного ураження ЛШ збільшився до (5,08±0,39) сегмента ($p < 0,001$).

У хворих підгрупи 1Б, які приймали ГК, через 6 міс спостереження було відзначено зменшення об'єму запального ураження ЛШ більше ніж удвічі (рис. 2) – з (6,14±0,39) до (2,91±0,18) сегмента ($p < 0,001$), тоді як кількість сегментів, в яких виявлялося відстрочене контрастування, суттєво зростала – з (2,81±0,22) до (6,42±0,48) сегмента ($p < 0,001$).

Порівняльний аналіз результатів МРТ серця через 6 міс у хворих підгруп 1А та 1Б виявив статистично значущі відмінності: середня кількість сегментів, уражених запальними змінами, в підгрупі 1А була на 31,1 % меншою, ніж у підгрупі 1Б ($p < 0,01$), тоді як кількість сегментів, в яких виявлялося відстрочене контрастування, була більшою на 21,8 % в підгрупі 1Б ($p < 0,05$). Отже, у хворих зі зниженою

Таблиця 5

Порівняльна характеристика результатів ХМ ЕКГ у хворих з міокардитом зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка

Показник	Підгрупа 2А		Підгрупа 2Б	
	1 міс	6 міс	1 міс	6 міс
НШЕ, %	3,17±0,21	1,14±0,13*	3,05±0,25	1,02±0,09*
ШЕ, %	2,08±0,19	0,71±0,05*	2,37±0,29	0,82±0,06*
НШТ	16,6 %	6,6 %	16,0 %	8,0 %
ФП	13,9 %	8,33 %	8,0 %	4,0 %
АВ-блокада	16,6 %	5,55 %	15 %	10 %
SDNN, мс	110,5±7,2	107,5±6,5	121,6±8,7	117,7±9,2
LF/HF	1,59±0,11	1,71±0,13	1,53±0,10	1,68±0,11

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді $M \pm m$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в перший місяць від початку захворювання: * $p < 0,01$.

ФВ ЛШ під впливом терапії ГК зменшувався об'єм запального ураження міокарда ЛШ, однак збільшувався об'єм його фібротичного ураження.

У хворих підгруп 2А та 2Б при аналізі результатів МРТ серця відзначені аналогічні закономірності, що і у хворих зі зниженою ФВ ЛШ: через 6 міс спостереження в обох підгрупах статистично значуще зменшувалася кількість сегментів ЛШ, в яких виявлялися запальні зміни, однак у хворих підгрупи 2Б кількість сегментів ЛШ із наявністю відстроченого контрастування була на 23,7 % більшою, ніж у підгрупі 2А ($p < 0,05$). У цілому у хворих зі збереженою ФВ ЛШ кількість сегментів, уражених запальними та/або фібротичними змінами, була невеликою як на початку захворювання ($2,41 \pm 0,20$), так і через 6 міс спостереження

($1,89 \pm 0,16$), що асоціювалося з відсутністю дилатації та систолічної дисфункції ЛШ.

За результатами дослідження імунного статусу у хворих підгруп 1А та 1Б встановлено, що на початку захворювання до призначення ГК за вихідними імунологічними показниками підгрупи статистично значуще не відрізнялися і характеризувалися високим вмістом прозапальних цитокінів, кардіоспецифічних антитіл та гіперекспресією TLR 2-го і 4-го типу (табл. 6). Через 6 міс спостереження в підгрупі 1А зареєстровано статистично значуще зниження концентрацій прозапальних цитокінів, рівня експресії TLR та активності РБТЛм, однак вміст АТм і кардіоспецифічних антитіл статистично значуще не зменшився. Водночас у хворих підгрупи 1Б зафіксовано зна-

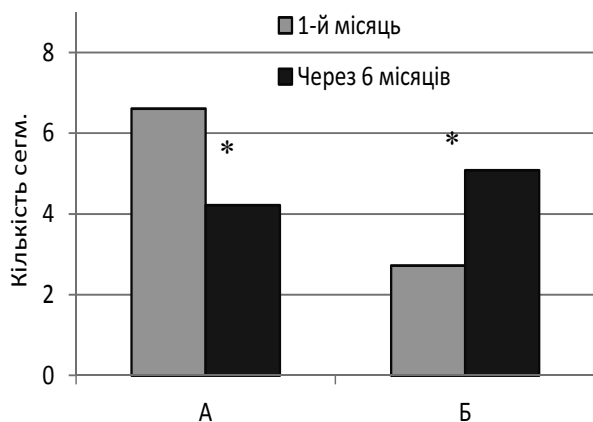


Рис. 1. Середня кількість сегментів ЛШ, уражених запальним (А) та фібротичним (Б) процесом у хворих підгрупи 1А. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в перший місяць від початку захворювання: * $p < 0,001$.

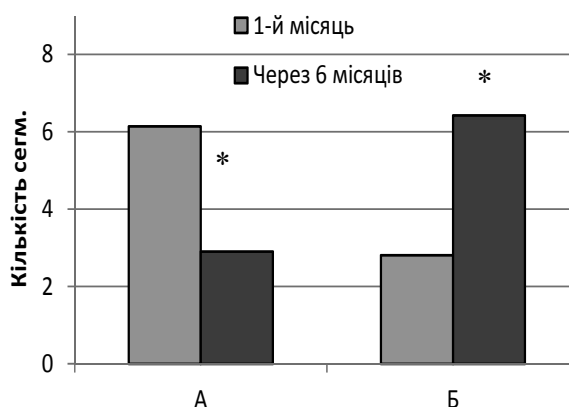


Рис. 2. Середня кількість сегментів ЛШ, уражених запальним (А) та фібротичним (Б) процесом у хворих підгрупи 1Б. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в перший місяць від початку захворювання: * $p < 0,001$.

Таблиця 6

Порівняльна характеристика показників імунного статусу у хворих з міокардитом зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

Показник	Підгрупа 1А (n=50)		Підгрупа 1Б (n=40)	
	1 міс	6 міс	1 міс	6 міс
Титр АТ _м , ум. од.	22,5±2,1	19,5±2,2	20,7±2,3	12,5±1,2***°
Активність РБТЛм, %	7,79±0,56	6,32±0,51*	7,22±0,56	4,36±0,36***°
ІЛ-1β, пг/мл	7,54±0,61	4,92±0,41*	7,02±0,51	2,11±0,27***°
ФНП-α, пг/мл	20,1±2,2	13,5±1,9**	19,4±1,3	5,14±0,42***°
АТ до β1-АР, од. опт. пл.	0,80±0,11	0,70±0,07	0,79±0,08	0,21±0,03***°
АТ до кард. міозину, од. опт. пл.	5,14±0,42	4,52±0,41	5,12±0,46	2,12±0,20***°
TLR2, СІФ	9,44±0,71	6,12±0,53**	9,22±0,64	3,10±0,31***°
TLR4, СІФ	13,18±1,05	8,22±1,01**	13,71±0,81	4,20±0,39***°

Різниця показників статистично значуща порівняно із такими в перший місяць від початку захворювання: * p<0,05, ** p<0,01. Різниця показників статистично значуща порівняно із такими в підгрупі 1А: ° p<0,05; °° p<0,01.

Таблиця 7

Порівняльна характеристика показників імунного статусу у хворих з міокардитом зі збереженою ФВ ЛШ

Показник	Підгрупа 2А (n=30)		Підгрупа 2Б (n=25)	
	1 міс	6 міс	1 міс	6 міс
Титр АТ _м	12,5±1,2	11,5±1,1	12,9±1,3	10,5±1,2
Активність РБТЛм, %	5,61±0,44	4,72±0,38	5,70±0,41	3,76±0,39***°
ІЛ-1β, пг/мл	5,32±0,41	4,90±0,39	5,01±0,43	3,99±0,37***°
ФНП-α, пг/мл	12,41±1,40	8,15±0,91*	11,71±1,1	4,34±0,32***°
АТ до β1-АР, од. опт. пл.	0,52±0,05	0,47±0,04	0,49±0,05	0,23±0,03***°
АТ до кард. міозину, од. опт. пл.	3,25±0,30	3,12±0,31	3,41±0,36	2,20±0,19***°
TLR2, СІФ	6,40±0,48	5,10±0,43*	5,89±0,44	3,07±0,32***°
TLR4, СІФ	9,16±0,84	6,71±0,58*	10,03±0,82	3,77±0,34***°

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в перший місяць від початку захворювання: * p<0,05, ** p<0,01. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в підгрупі 1А: ° p<0,05; °° p<0,01.

чне зниження активності всіх досліджуваних показників, зокрема і суттєве зменшення концентрації кардіоспецифічних аутоантитіл до кардіального міозину і β1-адренорецептора.

За результатами порівняльного аналізу показників імунного статусу через 6 міс у пацієнтів підгрупи 1Б виявлено статистично значуще менший вміст прозапальних цитокінів та кардіоспецифічних антитіл, меншу активність РБТЛм і менший рівень експресії TLR порівняно з такими у хворих підгрупи 1А. Отже, з урахуванням зіставності вихідних даних можемо зробити висновок, що застосування ГК сприяло вираженому зниженню

активності імунопатологічних реакцій клітинного і гуморального імунітету та значному зменшенню вмісту прозапальних цитокінів.

При порівнянні показників імунного статусу в підгрупах 2А та 2Б простежувалися подібні закономірності, як і у хворих зі зниженою ФВ ЛШ (табл. 7). Слід зазначити, що хворі 2А та 2Б підгруп на початку захворювання характеризувалися помірно вираженою активацією імунопатологічних реакцій, однак навіть на цьому тлі додавання ГК приводило до суттєвого зменшення вмісту прозапальних цитокінів і кардіоспецифічних аутоантитіл через 6 міс лікування. При порівнянні резуль-

Таблиця 8

Порівняльна характеристика структурно-функціонального стану серця та результатів добового моніторування ЕКГ у підгрупах 1А та 1Б через 24 місяці спостереження

Показник	Підгрупа 1А	Підгрупа 1Б
ІКДО ЛШ, мл/м ²	87,2±5,2	75,1±4,8*
ІКСО ЛШ, мл/м ²	44,2±3,9	35,7±2,8*
ФВ ЛШ, %	49,3±2,8	52,4±2,7
ПГСД, %	12,7±0,8	14,8±0,9*
ЦГСД, %	12,1±0,7	13,3±0,8
РГСД, %	24,2±1,9	25,5±2,0
НШЕ, %	0,41±0,05	0,49±0,05
ШЕ, %	0,72±0,09	0,80±0,07
НШТ	6,6 %	8,1 %
ФП	4,4 %	5,4 %
АВ-блокади	4,4 %	4,3 %

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді $M \pm m$. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в підгрупі 1А ($p < 0,05$).

татів імунологічних досліджень через 6 міс було встановлено, що хворі підгрупи 2Б мали менший вміст ІЛ-1 β та ФНП- α , меншу активність РБТЛм, менші концентрації кардіоспецифічних антитіл до β 1-АР та кардіального міозину, а також меншу активність експресії TLR2 та TLR4 порівняно з такими в підгрупі 2А.

Через 24 міс спостереження аналіз частоти розвитку МАСЕ показав, що із 50 хворих підгрупи 1А протягом 24 міс спостереження померло 4 (8,0 %) хворих, у одного хворого сталося гостре порушення мозкового кровообігу, а із 40 хворих підгрупи 1Б померло 3 (7,5 %) хворих, гостре порушення мозкового кровообігу сталося також у одного хворого. Отже, за частотою розвитку МАСЕ обидві підгрупи фактично не відрізнялися. Що стосується хворих зі збереженою ФВ ЛШ, то за 24-місячний період спостереження МАСЕ не були відзначені ні в підгрупі 2А, ні в 2Б.

Порівняльний аналіз показників структурно-функціонального стану серця через 24 міс спостереження показав, що у хворих підгрупи 1Б величини ІКДО та ІКСО ЛШ були статистично значуще меншими, величина ФВ ЛШ статистично значуще не відрізнялася, а величина показника ПГСД була вищою на 14,2 % ($p < 0,05$) порівняно з такими в підгрупі 1А (табл. 8). Частота виявлення пору-

шень серцевого ритму і провідності за даними ХМЕКГ була зіставною в обох підгрупах.

Також у дослідженні оцінено частоту настання побічних ефектів за 24 міс спостереження у хворих зі зниженою та зі збереженою ФВ ЛШ, які проходили 6-місячний курс лікування ГК, порівняно з пацієнтами, котрим ГК не призначали (табл. 9). Встановлено, що застосування ГК асоціювалося з частішим розвитком типових для них побічних явищ у підгрупах 1Б та 2Б порівняно з підгрупами 1А та 2А, в яких хворі отримували тільки оптимальну медикаментозну терапію. При цьому частота розвитку типових побічних явищ, що асоціюються з лікуванням ГК, у підгрупах 1Б та 2Б була зіставною і становила відповідно 54,0 та 52,0 %, тобто не мала залежності від наявності зниженої або збереженої ФВ ЛШ на початку захворювання.

Одним із актуальних завдань практичної кардіології є виявлення ранніх лабораторних маркерів та інструментальних показників, що могли б слугувати предикторами ефективності застосування імуносупресивної терапії у хворих з тяжким перебігом гострого міокардиту зі зниженою ФВ ЛШ. З цією метою в підгрупі 1Б було проведено багатофакторний регресійний аналіз показників структурно-функціонального стану серця та імунного статусу, визначених у 1-й місяць від початку захворювання до призначення ГК, для вивчення їх впливу на величину ФВ ЛШ через 6 міс лікування (табл. 10).

Регресійна модель характеризувалася таким рівнянням:

$$y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n,$$

де y – вихідна функція моделі (наявність ФВ ЛШ > 40 % через 6 міс спостереження), x_1, \dots, x_n – незалежні змінні (фактори, тобто їх показники в 1-й місяць від початку міокардиту), a_0, \dots, a_n – коефіцієнти моделі.

Адекватність моделі була високою ($F=5,89$), модель була точною ($R=0,81$) і статистично значущою ($p=0,032$). Згідно зі значеннями β -коефіцієнтів, найбільший внесок у наявність ФВ ЛШ > 40 % через 6 міс спостереження серед досліджуваних параметрів мала величина показника ПГСД $\geq 8,0$ % та відсутність відстроченого контрастування (фібротичних змін) міокарда на МРТ серця в 1-й місяць від початку захворювання – їх внески становили 24,4 та 32,0 % відповідно, а найменший, однак статистично значущий внесок мала експресія TLR2 ≥ 8 СІФ.

Таким чином, згідно з отриманими нами даних, використання імуносупресивної терапії ГК може бути доцільним у хворих з тяжким перебігом гострого міокардиту зі зниженою ФВ ЛШ для зменшення об'єму порожнини ЛШ і поліпшення його скоротливої функції вже через 6 місяців спо-

Таблиця 9

Частота виникнення побічних ефектів лікування ГК у досліджуваних хворих за 24 місяці спостереження

Показник	Підгрупа 1А (n=46)	Підгрупа 1Б (n=37)	Підгрупа 2А (n=30)	Підгрупа 2Б (n=25)
Артеріальна гіпертензія	2 (4,3 %)	4 (10,8 %)	–	2 (8,0 %)
Цукровий діабет 2-го типу	1 (2,1 %)	3 (8,1 %)	–	2 (8,0 %)
Ерозивне ураження шлунка та/ або шлунково-кишкові кровотечі	–	5 (13,5 %)	1 (3,3 %)	4 (16,0 %)
Ожиріння	1 (2,1 %)	4 (10,8 %)	1 (3,3 %)	3 (12,0 %)
Функціональний гіперкортицизм	–	13 (35,1 %)	–	9 (36,0 %)

Таблиця 10

Параметри багатофакторної регресійної моделі, яка характеризує вплив показників структурно-функціонального стану серця та імунного статусу на наявність ФВ ЛШ > 40 % через 6 міс спостереження у хворих з міокардитом на тлі лікування глюкокортикоїдами

Фактори (показники в 1-й місяць)	Параметри моделі					
	b	Sb	a	Sa	ta	pa
ПГСД ≥ 8,0 %	0,787	0,159	0,940	0,402	0,955	0,037
ЦГСД ≥ 7,5 %	0,505	0,148	0,612	0,401	1,025	0,029
Відсутність відстроченого контрастування	0,879	0,201	1,109	0,581	1,214	0,003
Експресія TLR2 ≥ 8 СІФ	0,304	0,160	0,412	0,339	0,630	0,041
Експресія TLR4 ≥ 15 СІФ	0,463	0,198	1,058	0,357	0,599	0,012

стерезення. Однак у хворих зі збереженою ФВ ЛШ призначення ГК у рутинній клінічній практиці не є доцільним, оскільки їх застосування не асоціюється з поліпшенням структурно-функціонального стану серця та зменшенням частоти порушень ритму і провідності, водночас призводить до виникнення типових побічних ефектів.

ВИСНОВКИ

1. У хворих з тяжким перебігом гострого міокардиту зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, яким додатково до оптимальної медикаментозної терапії призначали глюкокортикоїди, через 6 міс поліпшувалася скоротлива здатність лівого шлуночка (збільшення величини фракції викиду на 19,1 %, поздовжньої глобальної систолічної деформації на 27,2 %) і зменшувався його кінцево-діастолічний об'єм (на 20,1 %) на тлі зменшення кількості сегментів лівого шлуночка, в яких визначалися запальні зміни, та більш вираженого пригнічення активності імунопатологічних реакцій зі зменшенням вмісту прозапальних цитокінів і кар-

діоспецифічних автоантитіл порівняно з хворими, які отримували тільки оптимальну медикаментозну терапію. Застосування глюкокортикоїдів у хворих з тяжким перебігом гострого міокардиту зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка супроводжувалося наявністю більшої кількості сегментів лівого шлуночка (у середньому на 21,8 %), в яких через 6 міс виявлялися фібротичні зміни, та не асоціювалося з частотою розвитку серцево-судинних подій.

2. У хворих з гострим міокардитом зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка застосування глюкокортикоїдів не асоціювалося з поліпшенням показників скоротливої здатності й об'ємів лівого шлуночка, зменшенням частоти порушень ритму і провідності та кількості сегментів лівого шлуночка, уражених запальними і фібротичними змінами через 6 міс спостереження (за даними ехокардіографії, холтеровське моніторування електрокардіографії та магнітно-резонансної томографії серця) порівняно з хворими, яким глюкокортикоїди не призначали, однак супроводжувалося виникненням типових для глюкокортикоїдів побічних явищ (ожиріння в 12,0 %, артеріальної гіпертензії в

8,0 %, цукрового діабету в 8,0 %, ерозивного ураження шлунка та шлунково-кишкових кровотеч в 16,0 %, функціонального гіперкортицизму в 36,0 % випадків) протягом 24 міс від початку їх застосування.

3. Можливість застосування глюкокортикоїдів у хворих з міокардитом має розглядатися індивідуально в конкретного пацієнта із врахуванням результатів комплексного лабораторного й інструментального обстеження. За даними багатofакторного регресійного аналізу предикторами ефек-

тивності імуносупресивної терапії щодо наявності фракції викиду лівого шлуночка > 40 % через 6 місяців лікування у хворих з тяжким перебігом гострого міокардиту можуть слугувати: величини поздовжньої і циркулярної глобальної систолічної деформації лівого шлуночка $\geq 8,0\%$ і $\geq 7,5\%$ відповідно, відсутність відстроченого контрастування при проведенні МРТ серця, рівень експресії toll-like рецепторів 2-го типу ≥ 8 середньої інтенсивності флуоресценції та toll-like рецепторів 4-го типу ≥ 15 середньої інтенсивності флуоресценції.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження – В.К., О.Н., С.Ч.; збір матеріалу – С.Ч., Є.Т., Й.Г., Р.К.; написання тексту, формулювання висновків, огляд літератури – О.Н., С.Ч.; статистичне опрацювання даних – С.Ч., Р.К.; редагування тексту – В.К., О.Н.

Література

1. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Поленова Н.С. та ін. Спекл-трекінг ехокардіографія: нормативні значення і роль методу у вивченні систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка серця // Укр. кардіол. журн.– 2012.– № 6.– С. 103–109.
2. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Чернюк С.В., Даниленко А.А. Значение спекл-трекинг эхокардиографии в дифференциальной диагностике хронического диффузного миокардита и дилатационной кардиомиопатии // Укр. кардіол. журн.– 2013.– № 1.– С. 64–69.
3. Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова.– К.: Моріон.– 2018.– 223 с.
4. Caforio A.L.P., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the ESC Working group on myocardial and pericardial diseases // Eur. Heart J.– 2013.– Vol. 34.– P. 2422–2436. doi: 10.1093/eurheartj/ehf210.
5. Esher F., Tschoepe C., Lassner D., Schultheiss H.P. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: from diagnosis to treatment // Turc. Cardiol. Dem. Ars.– 2015.– Vol. 43.– P. 739–748. doi: 10.5543/ikda.2015.47750.
6. Frustaci A., Chimenti C. Immunosuppressive therapy in myocarditis // Circulation J.– 2015.– Vol 79.– P. 4–7. doi: 10.1253/circj.CJ-14-1192.
7. Frustaci A., Chimenti C. Immunosuppressive therapy in virus-negative inflammatory cardiomyopathy // Herz.– 2012.– Vol. 37.– P. 854. doi: 10.1007/s00059-012-3694-x.
8. Fung G., Luo H., Qiu Y. et al. Myocarditis // Circ. Res.– 2016.– Vol. 118.– P. 496–514. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306573.
9. Lang R., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification in adults: an update from the American Society of echocardiography and European Association of cardiovascular imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr.– 2015.– Vol. 28 (1).– P. 1–38. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
10. Lu C., Qin F., Yan Y. Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials // J. Cardiovasc. Med.– 2017.– Vol. 17.– P. 631–637. doi: 10.2459/JCM.000000000000134.
11. Maisch B. Cardio-Immunology of Myocarditis: Focus on Immune Mechanisms and Treatment Options // Frontiers in Cardiovascular Medicine.– 2019.– Vol. 6.– P. 48. doi: 10.3389/fcvm.2019.00048.
12. Merken J., Hazebroek M., Van Paassen P. et al. Immunosuppressive Therapy Improves Both Short- and Long-Term Prognosis in Patients With Virus Negative Nonfulminant Inflammatory Cardiomyopathy // Circulation: Heart Failure.– 2018.– Vol. 11.– P. e004228. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004228.
13. Qin F., Yan Y., Liu T. et al. Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials // J. Cardiovasc. Med. Hagerstown.– 2016.– Vol. 17 (8).– P. 631–637. doi: 10.2459/JCM.000000000000134.
14. Peretto G., Sala S., Rizzo S. et al. Arrhythmias in myocarditis: state of the art // Heart Rhythm Case Reports.– 2019.– Vol. 16 (5).– P. 793–801. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.11.024.
15. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // Eur. Heart J.– 2016.– Vol. 37.– P. 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
16. Schultheiss H.P., Escher F. Chapter Myocarditis: treatment of myocarditis in ESC CardioMed.– 3 ed. / Eds. A.J. Camm, T.F. Lusher, G. Maurer, P. Serruys.– Oxford University Press.– 2019.– P. 1–17. doi: 10.1093/med/9780198784906.003.0368.
17. Sinagra G.F., Anzini M., Pereira N.L. et al. Myocarditis in clinical practice // Mayo Clin. Proc.– 2016.– Vol. 91 (9).– P. 1256–1266. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.05.013.

Иммуносупрессивная терапия у больных с миокардитом: обоснование для применения в клинической практике

В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, С.В. Чернюк, Р.М. Кириченко, Е.Ю. Титов, Й.Й. Гиреш

ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев

Цель работы – оценить эффективность и безопасность применения иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидами у больных с миокардитом.

Материалы и методы. Обследовано 145 больных с миокардитом, которые в зависимости от наличия сохраненной (> 40 %) или сниженной (\leq 40 %) фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) были разделены на группы: 1-ю группу составили 90 больных миокардитом со сниженной ФВ ЛЖ, которые характеризовались тяжелым течением заболевания; 2-ю группу составили 55 больных миокардитом с сохраненной ФВ ЛЖ. В зависимости от приема иммуносупрессивной терапии больные 1-й и 2-й групп были разделены на подгруппы 1А (n=50) и 2А (n=30), у которых глюкокортикоиды (ГК) не применяли, и 1Б (n=40) и 2Б (n=25), которые прошли 6-месячный курс лечения ГК. Больные подгрупп 1Б и 2Б в течение 3 мес получали метилпреднизолон в дозе 0,25 мг/кг в сутки или преднизолон в сопоставимых дозах, далее проводили постепенное снижение дозы на 1 мг в неделю до полной отмены препарата через 6 мес от начала лечения. Анализ результатов обследований проводили в 1-й месяц от возникновения миокардита до назначения ГК, через 6 и через 24 мес наблюдения. Всем больным проводили комплексное клиническое обследование, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиографию, магнитно-резонансную томографию сердца и исследование иммунного статуса. Через 24 мес наблюдения оценивали частоту сердечно-сосудистых событий и побочных явлений терапии ГК.

Результаты и обсуждение. У больных подгруппы 1Б через 6 мес улучшалась сократительная способность ЛЖ (увеличение величины ФВ на 19,1 %, продольной глобальной систолической деформации на 27,2 %) и уменьшался его конечнодиастолический объем (на 20,1 %) на фоне уменьшения количества сегментов ЛЖ, в которых определялись воспалительные изменения, а также снижался уровень провоспалительных цитокинов и кардиоспецифических аутоантител по сравнению с больными подгруппы 1А. У больных подгруппы 2Б применение ГК не ассоциировалось с улучшением показателей сократительной способности и объемов ЛЖ, уменьшением частоты нарушений ритма и проводимости и количества сегментов ЛЖ, пораженных воспалительными и фибротическими изменениями через 6 мес наблюдения по сравнению с больными подгруппы 2А, однако сопровождалось возникновением типичных для ГК побочных явлений (ожирения в 12,0 %, артериальной гипертензии в 8,0 %, сахарного диабета в 8,0 %, эрозивного поражения желудка и желудочно-кишечных кровотечений в 16,0 %, функционального гиперкортицизма в 36,0 % случаев) в течение 24 мес после начала их применения. По данным многофакторного регрессионного анализа предикторами эффективности иммуносупрессивной терапии относительно наличия ФВ ЛЖ > 40 % через 6 мес лечения у больных с тяжелым течением острого миокардита могут служить: величины продольной и циркулярной глобальной систолической деформации ЛЖ \geq 8,0 % и \geq 7,5 % соответственно, отсутствие отсроченного контрастирования при проведении МРТ сердца, уровень экспрессии toll-like рецепторов 2-го типа \geq 8 средней интенсивности флуоресценции и toll-like рецепторов 4-го типа \geq 15 средней интенсивности флуоресценции.

Выводы. Использование иммуносупрессивной терапии ГК может быть целесообразным у больных с тяжелым течением острого миокардита со сниженной ФВ ЛЖ для уменьшения объема полости ЛЖ и улучшения его сократительной функции уже через 6 мес наблюдения. У больных с сохраненной ФВ ЛЖ назначение ГК в рутинной клинической практике не целесообразно, поскольку их применение не ассоциируется с улучшением структурно-функционального состояния сердца и уменьшением частоты нарушений ритма и проводимости, при этом приводит к возникновению типичных побочных эффектов.

Ключевые слова: миокардит, глюкокортикоиды, эхокардиография, магнитно-резонансная томография, иммунный статус.

Immunosuppressive therapy in myocarditis: background for use in clinical practice

V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay, S.V. Cherniuk, R.M. Kirichenko, E.Y. Titov, J.J. Giresch

National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology" of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to evaluate the efficacy and safety of immunosuppressive glucocorticoid therapy in patients with myocarditis.

Materials and methods. 145 patients with myocarditis who in accordance with the presence of preserved (> 40 %) or reduced (\leq 40 %) left ventricular (LV) ejection fraction (EF) were divided into 2 groups: the 1st group included 90 patients with myocarditis and reduced LV EF who were characterized by severe course of disease; the 2nd group consisted of 55 patients with myocarditis and preserved LV EF. Depending on the immunosuppressive therapy, patients in groups 1 and 2

were divided into subgroups 1A (50 patients) and 2A (30 patients) in which glucocorticoids (GC) were not used, and 1B (40 patients) and 2B (25 patients) who underwent a 6-month course of GC treatment. Patients of 1B and 2B subgroups received methylprednisolone at a dose of 0.25 mg/kg per day or prednisolone at a comparable dose for 3 months, followed by a gradual dose reduction by 1 mg per week until complete discontinuation of the drug after 6 months from the start of treatment. The analyses of the results of examinations were performed in the 1st month from the debut of myocarditis before the prescription of GC, after 6 and after 24 months of observation. All patients underwent comprehensive clinical examination, Holter ECG monitoring, echocardiography, cardiac magnetic resonance imaging, and immune status studies. After 24 months of observation, the incidence of cardiovascular events and adverse events of GC therapy was evaluated.

Results and discussion. In patients of 1B subgroup after 6 months we observed an improvement of the LV contractile function (an increase in the EF value by 19.1 %, longitudinal global systolic deformation – by 27.2 %), and a decrease in its end-diastolic volume (by 20.1 %) on the background of decrease in the number of LV segments in which inflammatory changes were found, as also a decrease in the content of proinflammatory cytokines and cardiospecific autoantibodies compared with patients in subgroup 1A. In patients of 2B subgroup GC treatment was not associated with an improvement in contractility and LV volumes or decrease in the frequency of rhythm and conduction disturbances, and in the number of LV segments affected by inflammatory and fibrotic changes after 6 months of follow-up compared with 2A subgroup patients. However typical for GC side effects (obesity in 12.0 %, hypertension in 8.0 %, diabetes in 8.0 %, erosive lesions of the stomach and gastrointestinal bleeding in 16.0 %, functional hypercorticism in 36.0 % cases) were documented within 24 months of their application. According to multivariate regression analysis, predictors of the immunosuppressive therapy effectiveness for the presence of LV EF > 40 % after 6 months of treatment in patients with severe acute myocarditis were established: values of longitudinal and circumferential global systolic LV strain ≥ 8.0 % and ≥ 7.5 %, respectively, absence of delayed contrast enhancement during cardiac MRI, level of expression of type 2 toll-like receptors ≥ 8 CIF and type 4 toll-like receptors ≥ 15 CIF.

Conclusions. The use of GC immunosuppressive therapy may be appropriate in patients with severe acute myocarditis with decreased LV EF in order to reduce LV volume indexes and improve its contractile function after 6 months of observation. In patients with preserved LV EF the use of GC in routine clinical practice is not advisable as their use is not associated with improvement of the structural and functional heart condition or reducing the frequency of heart rhythm and conduction, but instead leads to the appearance of typical side effects.

Key words: myocarditis, glucocorticoids, echocardiography, magnetic resonance imaging, immune status.